

Final report CONKO-005/ML20797

CONKO-005 was designed as an investigator-initiated trial to improve survival in resectable pancreatic cancer by the combination therapy of erlotinib + gemcitabine as compared to gemcitabine alone. Gemcitabine is the standard of care in this situation since 2007. The efficacy and safety profile of Gemcitabine is well known since its approval for advanced pancreatic cancer in the late 1990s.

The combination therapy of gemcitabine + erlotinib is effective in metastatic pancreatic cancer and was approved in 2007. The efficacy and safety profile of erlotinib + gemcitabine is therefore well known as well.

In the CONKO-005 trial there were no unexpected severe toxicities observed. The combination of gemcitabine + erlotinib was not superior as compared to gemcitabine alone in the adjuvant treatment of pancreatic cancer and will not be used in clinical routine. No approval will be requested for this indication.

In summary, final reporting according to the ICH E 3 guideline seems to be sufficient for the CONKO-005 trial.

1)

Name of Sponsor/Company

Charité - Universitätsmedizin Berlin

CONKO-Studiengruppe

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie

Augustenburger Platz 1

13353 Berlin

LKP

Prof. Dr. Hanno Riess

Study Coordinator

PD Dr. Marianne Sinn

2)

Name of Finished Product

Tarceva®

3)

Name of Active Substance

Erlotinib

4)

Individual Study Table

n.a.

5)

Title of Study

CONKO-005: Adjuvant Therapy in R0-resected Pancreatic Cancer Patients with Gemcitabine plus Erlotinib vs. Gemcitabine over 24 Weeks – a Prospective Randomized Phase III Study

6)

Investigators

- Prof. Dr. med. habil Klaus Gellert, Sana Klinikum Lichtenberg

- Prof. Dr. med. Hanno Riess, Charité, Campus Virchow Klinikum
- Prof. Dr. med. Michael Bitzer, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
- Prof. Dr. Florian Lordick, Universität Leipzig, Zentrum f. Innere Medizin
- Prof. Dr. med. Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinik Bonn
- Prof. Dr. Martin Wilhelm, Klinikum Nürnberg Nord
- PD Dr. med. Peter Reichardt, Humaine Klinikum Bad Saarow
- Dr. med. Sabine Kümmel, Universitätsklinikum Regensburg
- Dr. med. Benjamin Garlipp, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Dr. med. Ralf Hofheinz, Universitätsklinikum Mannheim
- Prof. Dr. Axel Arthur Fauser, Klinikum Idar-Oberstein GmbH
- Dr. med. Mathias Bertram, Praxis Müller-Hagen/ Bertram/ Stein, Hamburg
- Dr. med. Bernhard Opitz, Krankenhaus St. Elisabeth u. St. Barbara Halle
- Prof. Dr. med. Robert Grützmann, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden
- Prof. Dr. med. Michael Geißler, Klinikum Esslingen
- Univ.-Prof. Dr. med. Christian Trautwein, Universitätsklinik Aachen
- Dr. med. Ludwig Fischer von Weikersthal, Krankenhaus St. Marien, Amberg
- Dr. med. Lothar Müller, Praxis Dr. Müller, Leer
- Prof. Dr. med. Bettina Rau, Uniklinik Rostock
- Prof. Dr. med. Wolf Otto Bechstein, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität
- Dr. med. Udo Lindig, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena
- PD Dr. Uwe Wittel, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt, Universitätsklinik St. Josef Hospital Bochum
- PD Dr. med. Martin Görner, Städt. Kliniken Bielefeld -Klinikum Mitte-
- Dr. med. Helmut Lambertz, Klinikum Garmisch-Partenkirchen
- Dr. med. Christian Lerchenmüller, Praxis Dr. Lerchenmüller, Münster
- Prof. Dr. med. Claudio Denzlinger, Marienhospital Stuttgart
- Prof. Dr. med. Dirk Behringer, Augusta-Kranken-Anstalt Bochum gGmbH
- PD Dr. med. Gernot Seipelt, Praxis PD Dr. Seipelt, Bad Soden
- Prof. Dr. Thomas Schmeiser, Klinik am Eichert, Göppingen
- Prof. Dr. med. Helmut Messmann, Zentralklinikum Augsburg
- Prof. Dr. med. Helmut Witzigmann, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt; - Städtisches Klinikum
- Prof. Dr. med. Torsten Liersch, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität
- Prof. Dr. med. Arnulf H. Hölscher, Uniklinik Köln
- PD Dr. med. Karsten Ridwelski, Städtisches Klinikum Magdeburg
- Prof. Dr. med. Volker Heinemann, Klinikum der Universität München, Campus Großhadern
- Prof. Dr. med. Natascha Nüssler, Klinikum Neuperlach
- Prof. Dr. med. Georg Maschmeyer, Klinikum Ernst von Bergmann
- Prof. Dr. med. Frank Lammert, Universitätsklinikum des Saarlandes
- PD Dr. med. Markus Möhler, Uni-Klinik Mainz
- Dr. med. Heinz Kirchen, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier
- Dr. med. Ursula Vehling-Kaiser, Praxis Dr. Vehling-Kaiser, Landshut
- Dr. med. Matthias Groschek, Hämatologisch-Onkologische Praxis, Würselen
- PD Dr. med. Volker Kunzmann, Universitätsklinikum Würzburg
- Prof. Dr. med. Matthias Ebert, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

- Dr. med. Matthias Groschek, Ortsübergreifende Gemeinschaftspraxis Hämatologisch-Onkologische Praxis
- Dr. med. Thomas Göhler, Gemeinschaftspraxis Dr. Göhler/DM Dörfel
- Prof. Dr. med. Karel Caca, Klinikum Ludwigsburg
- Dr. med. Friedhelm Breuer, Praxis Internist. Onko-/Hämatologie
- PD. Dr.med. Marcel Reiser, Gemeinschaftspraxis Köln
- Prof. Dr. med. Jörg Thomas Hartmann, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
- Dr. med. Johannes Mohm, Hämatologische u. onkologische Schwerpunktpraxis Prange-Krex & Mohm
- Dr. med. Andreas Hilbig, Universitätsklinikum Münster
- Dr. med. Ulrich Römmele, medius KLINIKEN gGmbH
- Dr. med. Matthias Egger, Ortenau Klinikum Lahr-Ettenheim
- Prof. Dr. med. Siegfried Wagner, Klinikum Deggendorf
- Dr. med. Lutz Jacobasch, Gemeinschaftspraxis Jacobasch, Freiberg-Richter, Illmer, Wolf
- Prof. Jens-Gerd Scharf, Helios-Klinikum Erfurt
- Prof.Dr.med. Stephan Kanzler, Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt
- Prof. Stefan Kubicka, Klinikum am Steinenberg Reutlingen

7)

Study centres

Sana Klinikum Lichtenberg Klinik für Allgemein- u. Viszeralchirurgie Fanningerstr. 32 10365 Berlin
Charité, Campus Virchow Klinikum Med. Klinik m.S. Hämat./Onkol. Augustenburger Platz 1 13353 Berlin
Eberhard-Karls-Universität Tübingen Innere Medizin I Otto-Fried-Müller-Str. 10 72076 Tübingen
Universitätsklinikum Leipzig Universitäres Krebszentrum Philipp-Rosenthal Str. 27 04103 Leipzig
Universitätsklinikum Bonn Medizinische Klinik und Poliklinik I Sigmund-Freud-Straße 25 53105 Bonn
Klinikum Nürnberg Nord Med. Klinik 5 Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1 90419 Nürnberg
Helios Klinikum Bad Saarow Klinik für Innere Medizin III Pieskower Str. 33 15526 Bad Saarow
Universitätsklinikum Regensburg Klinik u. Poliklinik für Chirurgie Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg

Med. Fak. d. Otto-von-Guericke-Universität Klinik f. Allgemein-, Viszeral- u. Gefäßchirurgie, Haus 60 Leipziger Str. 44 39120 Magdeburg
Universitätsklinikum Mannheim III. Medizinische Klinik, Haus 24 Theodor-Kutzner-Ufer 1-3 68127 Mannheim
Klinikum Idar-Oberstein GmbH Klinik für KMT, Hämatologie und Onkologie Dr. Ottmar-Kohler-Str. 2 55743 Idar-Oberstein
Forschungsgesellschaft Malignität und Resultate Süntelstraße 11 a, Haus F, EG 22457 Hamburg
Krankenhaus St. Elisabeth u. St. Barbara Med. Klinik II PF 200254 06003 Halle
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Klinik und Poliklinik für VTG-Chirurgie Fetscherstr. 74 01307 Dresden
Klinikum Esslingen Klinik für Onkologie, Gastroenterologie und allgemeine Innere Medizin Hirschlandstr. 97 73730 Esslingen
Universitätsklinikum Aachen, AÖR Med. Klinik III Pauwelsstr. 30 52074 Aachen
Krankenhaus St. Marien Gesundheitszentrum St. Marien GmbH Mariahilfbergweg 7 92224 Amberg
Hämatologisch-Onkologische Schwerpunktpraxis Annenstr. 11 26789 Leer
Uniklinik Rostock, Klinik/Poliklinik f. Innere Medizin Allgemeine , Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie Ernst-Heydemann-Str. 6 18055 Rostock
Klinikum der Johann-Wolfgang Goethe-Universität Klinik f. Allgemein- u. Gefäßchirurgie Theodor-Stern-Kai 7 60590 Frankfurt am Main
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität zu Jena Onkologie / Hämatologie, Klinik für Innere Medizin Erlanger Allee 101 07740 Jena
Universitätsklinikum Freiburg Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie mit Poliklinik Hugstetter Str. 55 79106 Freiburg

St. Josef Hospital; Klinikum der Ruhr-Universität Bochum Medizinische Klinik I Gudrunstraße 56 44791 Bochum
Städt. Kliniken Bielefeld -Klinikum Mitte- Klinik f. Hämat./Onkol. Teutoburger Str. 50 33604 Bielefeld
Klinikum Garmisch-Partenkirchen Hämatologie/Int. Onkologie Auenstr. 6 82467 Garmisch-Partenkirchen
Hämatologisch-onkologische Gemeinschaftspraxis Steinfurter Str. 60 b 48149 Münster
Marienhospital Stuttgart; Vinzenz von Paul Kliniken gGmbH Klinik für Innere Medizin III Böheimstr. 37 70199 Stuttgart
Augusta-Krankenhaus Med. Klinik, Abt. f. Hämat./Onkol. Bergstr. 26 44791 Bochum
Onkologische Schwerpunktpraxis Kronberger Str. 38 65812 Bad Soden
Klinik am Eichert Med.Klinik II Eichertstr. 3 73035 Göppingen
Zentralklinikum Augsburg III. Med. Klinik Stenglinstr. 2 86156 Augsburg
Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt; -Städtisches Klinikum Klinik f. Allgemein - und Viszeralchirurgie Friedrichstr. 41 01067 Dresden
Universitätsmedizin Göttingen Klinik und Poliklinik f. Allgemeinchirurgie Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen
Universitätsklinik Köln Klinik für Viszeral- und Gefäßchirurgie Kerpener Str. 62 50937 Köln
Städt.Klinikum Magdeburg gGmbH Klinik f. Allgem.-u.Viszeralchirurgie Birkenallee 34 39130 Magdeburg
Klinikum der Universität München, Campus Großhadern Medizinische Klinik III Marchioninistraße 15 81377 München

Klinikum Neuperlach, Städtisches Klinikum München GmbH Allgemein- und Viszeralchirurgie Oskar-Maria-Graf-Ring 51 81737 München
Klinikum Ernst von Bergmann Abt. Hämatologie/Onkologie, Medizinische Klinik Charlottenstr. 72 14467 Potsdam
Universitätskliniken des Saarlandes Klinik f. Innere Med. II Kirrberger Str. 66421 Homburg/Saar
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität 1. Med. Klinik u. Poliklinik Langenbeckstr.1 55101 Mainz
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Gastroenterologie, Hämatologie/Internistische Onkologie und Infektiologie Nordallee 1 54292 Trier
Hämatologie/Onkologie Tagesklinik Gemeinschaftspraxis für Hämatologie/ Onkologie Ländgasse 132 - 135 84028 Landshut
Hämatologisch-Onkologische Praxis Mauerfeldchen 72 52146 Würselen
Universitätsklinikum Würzburg Medizinische Klinik und Poliklinik II Oberdürrbacher Str. 6 97080 Würzburg
Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München II. Medizinische Klinik und Poliklinik Ismaninger Str. 22 61675 München
Hämatologisch-Onkologische Praxis Mauerfeldchen 72 52146 Würselen
Gemeinschaftspraxis Leipziger Str. 120 01127 Dresden
Klinikum Ludwigsburg Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämato- Onkologie, Diabetologie und Infektiologie Posilipostr. 4 71640 Ludwigsburg
Praxis Internist. Onko-/Hämatologie Kölner Str. 9 50226 Frechen
Onkologische Gemeinschaftspraxis Katay Reiser Praxis für Hämatologie und Onkologie Richard-Wagner Straße 9-17 50674 Köln

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Med. Klinik II, Internistische Onkologie Arnold-Heller-Str. 7 24105 Kiel
Hämatol.-Onkol. Schwerpunktpraxis Pfothenhauerstr. 55 01307 Dresden
Universitätsklinikum Münster Medizinische Klinik und Poliklinik A Albert Schweizer Str. 33 48149 Münster
medius KLINIK Nürtingen Klinik für Innere Medizin Nürtingen Auf dem Säer 1 72622 Nürtingen
Medizinisches Versorgungszentrum Ortenau Lahr Innere Medizin Klosterstraße 19 77933 Lahr
Klinikum Deggendorf II. Med. Klinik Perlasberger Straße 41 94469 Deggendorf
Gemeinschaftspraxis Arnoldstr. 18 01307 Dresden
Helios-Klinikum Erfurt 2. Medizinische Klinik, Zentrum für Innere Medizin Nordhäuser Str. 74 99089 Erfurt
Leopoldina-Krankenhaus der Stadt Schweinfurt gGmbH Gustav-Adolf-Str. 8 97422 Schweinfurt
Klinikum am Steinenberg Reutlingen, Medizinische Klinik I Steinenbergstr. 31 72764 Reutlingen

8)

Publication

Sinn M, Bahra M, Liersch T, Gellert K, Messmann H, Bechstein W, Waldschmidt D, Jacobasch L, Wilhelm M, Rau BM, Grützmann R, Weinmann A, Maschmeyer G, Pelzer U, Stieler JM, Striefler JK, Ghadimi BM, Bischoff, Sven, Dörken B, Oettle H, Riess H. CONKO-005: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine plus erlotinib versus gemcitabine alone in patients after R0 resection of pancreatic cancer. A multicenter randomized Phase III trial, Journal of Clinical Oncology Aug 2017: JCO2017726463. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6463. PMID:28817370

9) Study period (years):

First patient in 15 Apr 2008
Last patient in 23 Jul 2013
Last patient out 10 Jul 2016
Database closed Oct 2016

10) Phase of development

Phase III

11) Objectives

To improve survival in patients with pancreatic adenocarcinoma and R0 resection after curatively intended surgery by the addition of the EGFR-tyrosine kinase inhibitor Erlotinib to the standard adjuvant therapy with Gemcitabine. Erlotinib had shown efficacy in metastatic pancreatic cancer patients (Moore et al. 2007) and was estimated to improve survival in primarily resectable pancreatic cancer patients as well.

12) Methodology

Prospective, open, controlled, randomized, multicenter phase III trial with two treatment arms. Experimental arm A (GemErlotinib): Erlotinib 100 mg 1x daily orally + Gemcitabine 1000 mg/m² day 1, 8,15, q 29, standard arm B (Gem): Gemcitabine 1000 mg/m² day 1, 8,15, q 29

13) Number of patients (planned and analysed)

436

14) Diagnosis and main criteria for inclusion

Pancreatic cancer patients after curatively intended surgery and R0 resection

Main inclusion criteria

- Histological confirmed diagnosis of an adenocarcinoma of the pancreas
- Standardised surgery for tumor resection, e. g. partial pancreateoduodenectomy (Kausch-Whipple), pylorus-sparing partial pancreateoduodenectomy (PPPD), left-sided pancreatectomy or total pancreatectomy.
- Result of resection: R0
- No previous neoadjuvant therapy (chemotherapy or radiation)
- Performance-Status according to Karnofsky-Scale $\geq 60\%$
- Patient compliance and geographical situation allowing an adequate follow-up, especially the willingness to visit the same center regularly for at least 2 years after surgery
- Sufficient bone marrow capacity: WBC $\geq 3.5 \times 10^9 /l$, platelets $\geq 100.000 /\mu l$, haemoglobin ≥ 8 g/dl
- Written informed consent of the patient prior to any procedure in connection with the study
- Male and female patients with an age of at least 18 years
- Initiation of the adjuvant therapy as soon as possible postoperative, 2 weeks after operation at the earliest but not before completion of the wound healing, at latest in between 8 weeks after operation.

Main exclusion criteria

- Serious systemic disease (with life expectancy < 6 months) according

- to estimation of the investigator
- Active infection > Grad 2 NCI-CTCAE v3.0
- Known HIV infection
- Serious systemic disease: Uncontrolled hypertension, congestive heart failure NYHA III – IV, symptomatic coronary heart disease, uncontrolled cardiac arrhythmia > grade II, peripheral arterial disease > stage IIb
- deterioration of liver and renal function: International Normalized Ratio (INR) > 1.5, prolongation of the activated partial prothrombin time (aPTT) > 1.5 x UN (upper normal limit), transaminases > 3x UNL, total bilirubine > 1.5 x UN, serum creatinine 1.5 x UN
- Postoperative measurable tumor lesion
- Pregnant or breast-feeding women. Women of child-bearing potential must have a negative pregnancy test performed 7 days prior to start of the treatment
- Sexually active males or females with child-bearing potential unwilling to practice sufficient contraception during the study and for 3 months after end of the study medication.
- Known allergic reactions against the study drugs or the substances included therein
- Patients undergoing dialysis
- Interstitial pneumonia or symptomatic fibrosis of the lung
- Need of immunosuppressive therapy (e. g. transplantation)
- Severe non-healing wounds, ulcers or bone fractures
- Participation in another experimental clinical trial within 4 weeks prior to entry into the study
- Previous or ongoing narcotic drug, medication- or alcohol abuse
- Patients unable to take in oral drugs, need parenteral nutrition, known to have an insufficient gastrointestinal resorption or suffering from acute stomach ulcer
- Other primary malignancy in the patient's history (except for successfully treated basalioma or carcinoma in situ of the cervix uteri)
- Patients with with convulsion disorders requiring active treatment

15) Test product, dose and mode of administration, batch number

Erlotinib 100 mg 1x daily orally (+ Gemcitabine 1000 mg/m² day 1, 8,15, q 29)

16) Duration of treatment

24 weeks (6 cycles)

17) Reference therapy, dose and mode of administration, batch number

Gemcitabine 1000 mg/m² i.v. day 1, 8, 15, q 29

18) Criteria for evaluation: Efficacy, Safety

The primary endpoint was disease-free survival (DFS), secondary endpoints were overall survival (OS), efficacy, toxicity, influence of skin toxicity (rash) on DFS, subgroup analysis for tumor size, KPS, trial sites, CA19-9.

All data documented in the CRF that describe the population sample characteristics, efficacy and toxicity were evaluated descriptively. One prospectively defined subgroup analysis was to examine the association of EGFR-related skin rash of NCI-CTC grade ≥2 with DFS in the gemcitabine/erlotinib group.

Additional subgroup analyses were planned regarding tumor size (T1/T2 vs. T3/T4), Karnofsky performance status at time of randomization (<90% vs 90–100%), CA 19-9 levels (<100 kU/l vs 101-500 kU/l vs > 500 kU/l) at study entry and start of chemotherapy (<= 6 weeks vs >6 weeks after operation). A descriptive analysis comparing trial sites, based on their recruitment numbers was performed. Toxicities/Adverse events were reported using the NCI-CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 3.0.

19) Statistical methods

The primary endpoint disease-free survival (DFS) was defined as time from randomization to first recurrence of disease or death from any cause. Based on the CONKO-001 trial (Oettle et al., JAMA 2007), median DFS in the Gem group was expected to be 14 months, an improvement in DFS to 18 months by the additional administration of a targeted therapy with the EGFR-tyrosin kinase inhibitor Erlotinib was estimated as clinically relevant that it – if existent – should lead to a statistical significance with high certainty: alternative hypothesis DFS (Gem/Erlo) > DFS (Gem), null hypothesis: DFS (Gem/Erlo) ≤ DFS (Gem).

The test for significance was based on the log-rank test, for a one-sided significance level of 5% with a power of 80%.

To answer the primary trial objective, a sample size of 436 (218 per group) was needed with a recruitment period of 4 years and a minimum follow-up of 3 years or until relapse (calculations carried out with software NSURV v2.2, idv).

No interim analysis planned, protocol amendment in case of prolonged recruitment for a sequential design (e.g. alpha error spending function according to Lan/Demets, Biometrika 1983)

20) Summary – Conclusions: Efficacy Results, Safety Results, Conclusion

Efficacy Results:

436 patients were randomized by 57 study centers between April 2008 and July 2013, Median follow-up was 54 months. For patient's characteristics see Table 1. Median treatment duration was 22 weeks in both groups. 145 patients (66%) in GemErlo and 160 (74%) in Gem received 6 cycles as specified in the trial protocol (n= 305, p=0.045). 94% received at least one full cycle. The average weekly dose of gemcitabine was 720 mg/m² in GemErlo and 770 mg/m² in Gem (planned 1000 mg/m² weekly). The average daily dose of erlotinib in GemErlo was 70 mg (planned 100 mg daily). The reasons for not starting protocol treatment in 10 patients were patient's wish, early recurrence of pancreatic cancer disease or postoperative complications. The reasons for discontinuation of adjuvant chemotherapy in 121 patients included recurrent disease (39 patients, 32%), death (6 patients, 5%), patient's wish or non-compliance (31 patients, 26%), adverse events (26 patients, 21%), and others (19 patients, 16%). Dose modifications occurred mainly as a result of leukopenia/neutropenia and thrombocytopenia.

Recurrence of disease developed in 177/219 patients (80.8%) with GemErlo and in 184/217 patients (84.8%) in the Gem group. 317/361 could be evaluated for recurrence patterns: isolated local recurrence 24% GemErlo, 18% Gem; distant metastasis with or without local recurrence 76% GemErlo, 82% Gem, respectively (statistically not different, p=0.22). The primary site of distant relapse was the liver (31% GemErlo, 33% Gem).

Survival estimates were based on 152 events with GemErlo and 161 events in the Gem group.

There was no difference in median DFS (GemErlo 11.4 months, Gem 11.4 months; HR 0.93, 95% CI 0.76 to 1.15) or median overall survival (OS) (GemErlo 24.5 months, Gem 26.5 months; HR 0.94, 95% CI 0.76 to 1.15). There was a trend towards a slightly improved survival after 5 years in favor of GemErlo (estimated survival after 1/2/5-years GemErlo 77/53/25% versus Gem 79/54/20%).

Secondary endpoints were association of skin toxicity (rash) with DFS, subgroup analysis for tumor size, KPS, trial sites, CA19-9.

The occurrence or the grade of rash was not associated with a better survival in the GemErlo group: median DFS for patients with rash grade 0-1 vs grade 2-4 was 12.1 (95% CI 8.6 to 15.6) vs 11.0 months (95% CI 8.7 to 13.4), $p=0.71$. Median OS according to rash grade 0-1 vs 2-4 was 24.0 months (95% CI 19.9 to 28.2) vs 25.9 months (95% CI 20.6 to 31.3), $p=0.99$.

Exploratory subgroup analyses revealed no differences in survival depending on tumor size (T1/2 vs T3/4), lymph node involvement (N0 vs N+), grading (G1/2 vs G3), Karnofsky performance status (KPS 90-100% vs <90%) or recruitment performance of trial sites (randomised patients $n \geq 20$ vs $n < 20$).

Lower preoperative CA 19-9 levels were associated with better outcome: median DFS for patients with CA 19-9 ≤ 100 kU/l vs 101-500 kU/l vs >500 kU/l was 12.9 (95% CI, 11.2 to 14.6) vs 8.2 (95% CI, 5.9 to 10.6) vs 5.5 (95% CI 2.3 to 8.7) months, respectively; median OS was 29.6 (95% CI, 26.7 to 32.4) vs 16.4 (95% CI, 15.2 to 17.6) vs 11.9 (95% CI, 7.2 to 16.6) months, $p < 0.001$ respectively.

Safety results:

Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine +/- Erlotinib was well tolerated, the most frequent toxicities (CTCAE grade 3/4) were diarrhea (GemErlo 5%/Gem 1%), fatigue (GemErlo 5%/Gem 2%), hypertension (GemErlo 3%/Gem 1%), rash (GemErlo 7%/Gem <1%), neutropenia (GemErlo 27%/Gem 28%) and thrombocytopenia (GemErlo 5%/Gem 2%).

A total of 159 serious adverse events (SAEs) were reported during the study: 83 in the GemErlo group (8 related to Erlotinib, 14 related to Gem, 6 related to both medications) and 76 in the Gem group (17 related to Gem). 7 (4 GemErlo, 3 Gem) fatal SAEs were reported (1 sepsis/pneumonitis, 1 thrombotic microangiopathy, 3 x sudden death, 1 pneumonia/peritonitis, 1 ileus). Only 1 SAE, namely sepsis/pneumonitis was considered to be GemErlo related, none to be Gem related. No suspected unexpected serious adverse events were observed.

For details please find attached Table 2 (AEs patient and cycle), and Table 3 (SAEs).

Conclusion: CONKO-005 was the first study to investigate a combination of a targeted therapy and chemotherapy in patients with pancreatic adenocarcinoma after R0 resection. The combination of Erlotinib and Gemcitabine could not further improve survival over Gemcitabine alone. No additional safety aspects were detected during the study.

The combination therapy of Gemcitabine and Erlotinib will actually not be used in clinical routine for patients with resectable pancreatic cancer and curatively intended surgery. Standard of care remains a monotherapy with Gemcitabine or 5-FU.

Subgroup analysis are ongoing to identify a potential subgroup with a special benefit of GemErlor.

21) Date of report:

Mai 2018

Table 1 Patient's characteristics

	GemErlo (Gemcitabine + Erlotinib)	Gem (Gemcitabine)
<i>Number of patients</i>	219	217
<i>Age, years</i>		
Median (range)	63 (28-82)	65 (24-82)
<i>Karnofsky performance status (KPS)</i>		
Median (range)	90 (60-100)	90 (60-100)
<i>Sex, n (%)</i>		
Female	91 (42)	98 (45)
Male	128 (58)	119 (55)
<i>Primary tumor size, n (%)</i>		
T1/T2	27 (12)	30 (14)
T3/T4	192 (88)	187 (86)
<i>Nodal status, n (%)</i>		
N0	79 (36)	73 (34)
N+	140 (64)	144 (66)
<i>Grading, n (%)</i>		
G1	8 (4)	9 (4)
G2	132 (60)	128 (59)
G3	72 (33)	74 (34)
Unknown	7 (3)	6 (3)
<i>Time surgery to start chemotherapy (%) (n=426)</i>		
Median (days)	47	42
2-4 weeks	12 (6)	16 (7)
5-6 week	60 (28)	94 (44)
7+ weeks	139 (66)	105 (49)
<i>Type of surgery (%)</i>		
Pancreatic head resection	175 (80)	180 (83)
Pancreatic tail resection	30 (14)	25 (12)
Total pancreatectomy	14 (6)	12 (5)

<i>Resected in a center with (%)</i>		
<12 patients	115 (53)	101 (47)
>=12 patients	104 (47)	116 (53)
<i>Postoperative CA 19-9 (%)</i> (n=390)		
Median (range)	19 (1-5816)	18 (1-3079)
<100	167 (86)	169 (86)
101-500	22 (11)	17 (9)
>500	5 (3)	10 (5)

Tabelle 2_AE

[illegible]

Deviation der Zunge	1								1
Diabetes		1	1						2
Diarrhoe	133	23	3		146	54	14		373
Diplopie	1								1
Dysgeusie	5	2			7	11			25
Dysphagie	1								1
Dyspnoe	5	1			5	1	1		13
Dyspnoe bei Belastung	2								2
Dysurie	1								1
Eisenmangel					5				5
Epilepsie			2						2
Epistaxis	1				10	1			12
Erbrechen	47	5	1		60	14	3		130
Eruktationen					1				1
Exanthem Auge							3		3
exokrine Pankreasinsuffizienz	1								1
Exsikkose					1		1		2
Fatigue	260	78	7		283	74	9	1	712
Fieber	68	21	5		70	23	4		191
Fistel Abdomen		1							1
Gastritis					2	1			3
Gastrointest. Perforation			1		1				2
Gewichtsverlust	4				4	1	1		10
Gewichtszunahme	1								1
GGT erhöht	308	101	45	1	274	81	35	1	846
Gicht	5		1						6
Gliederschmerzen	6	1			3	3			13
Hämaturie					1				1
Harnstoff erhöht	59	4	1		81	1			146
Harnwegsinfekt	1	1	2		3	1	2		10
Hauttrockenheit					4				4
Hautulzeration					1				1
Heiserkeit	1				1				2
Herpes					3				3
Herzinsuffizienz	3		1		2				6

Herzrasen				1				1
Herzrhythmusstörung		1						1
HFS	10	2		20	1			33
Hitzewallungen	3			2				5
Hordeolum	1							1
Hörverlust				1				1
Husten	2			4				6
Hypästhesie	1							1
Hypercalcämie				2				2
Hyperglykämie		3		1				4
Hyperpigmentierung				3				3
Hypertonie	92	14	6	65	23	17		217
Hyperurikämie	1							1
Hypoalbuminämie	1	1						2
Hypocalcämie	2			5		3		10
Hypoglykämie		2		1		1		5
Hypophosphatämie		1						1
Hypoproteinämie	1							1
Hypotonie	3			3				6
Ileus			1					1
Infekt grippal		1		2	2	1		6
Infekt Zehe				1		1		2
Infektion	38	17	9	45	12	16		137
Infektion Port			1					1
Injektionsreaktion	1			3				4
innere Unruhe				1				1
INR verlängert	35	1	1	17	2	7		63
Juckreiz				2				2
Juckreiz Arme+Rücken					1			1
Kalium erhöht	113	6	14	133	7	10	3	286
Kälteempfindlichkeit				1				1
Kältegefühl Hände/Füße				1				1
kard. Dekompensation					1			1
Kardiale Ischämie			1	2				3
Konjunktivitis	1			6	1			8

Konjunktivitis sicca	1				1				2
Kopfschmerzen	56	4	1		35	9	2		107
Kreatinin erhöht	84				67	3			154
Kreislaufdysregulation	1				2				3
LDH erhöht	4								4
Leistenbruch	1								1
Leistungsminderung	1								1
Leukopenie	335	178	54	2	314	190	37	1	1111
Leukozytose					1		2		3
Lungenarterienembolie		1						2	3
Lymphödem		1							1
Lymphopenie	236	52	11	4	209	60	32	2	606
Mediainfarkt rechts			1						1
Metastase intracerebral			1						1
Meteorismus	2	1			5	3			11
Mukositis	5				1				6
Mundsoor	2								2
Mundtrockenheit	3				3				6
Mundwinkelraghaden					3				3
Nachtschweiß	1	1			3				5
Nagelmykose					1				1
Nagelmykose Fuß					4				4
Nagelveränderungen	1				3				4
Narbenverhärtung	1								1
Natrium erniedrigt	77	1			61	2			141
Neuropathie					4	1			5
Neurotoxizität	2								2
Neutropenie	169	103	100	27	160	124	113	8	804
Nykturie					4				4
Obstipation	25	4			16	5			50
Ödeme	20	4	1		6	7			38
Ödeme Bein	5	2			6	1			14
Ödeme Bein + Hand	1								1
Ödeme Fuß	1				1				2
Ödeme Knöchel	2								2

Ödeme Unterschenkel	14	6		5					25
Otitis externa recht						1			1
Palpitationen				1					1
Pankreatitis				1	1	1			3
Parästhesien	2			2					4
Parästhesien Arme	1								1
Paravasat				1					1
Paronychia	3		1	2	1				7
paroxysmale Tachykardie		1							1
Pfortaderthrombose					2				2
Phlebitis	1				1				2
Pneumonitis						1			1
PNP	1	3		6					10
Pollakisurie				1					1
Polymyalgie	1								1
Polyneuropathie	1								1
Polyurie	1								1
psychotische Störung		5							5
pulmonal	13	1	2	15	9	4		1	45
Quick erniedrigt	34	2	1	28	4	7			76
Rash	26	7	1	311	133	19	1		498
Raynaud Syndrom				2					2
Refluxösophangitis	1			1					2
Reizhusten	1								1
Restless Leg	2	1	1						4
Schlafstörungen	7	2	1	8					18
Schluckauf				2	1				3
Schmerzen	16	5		13	1		1		36
Schmerzen abdominell	15	5		27	3				50
Schmerzen Achillessehne	1								1
Schmerzen Analfissur	1								1
Schmerzen Arm	1								1
Schmerzen Beine	1	1							2
Schmerzen Coecalfistel				1					1
Schmerzen Epigastrium	6			5	1				12

Schmerzen Flanke				1	1			2
Schmerzen Fuß	1							1
Schmerzen Fußgelenk	1							1
Schmerzen Gelenke				3	1			4
Schmerzen Hals				1				1
schmerzen Knie				1	1			2
Schmerzen Knochen		1		3	3			7
Schmerzen Leber	1							1
Schmerzen Leiste		1						1
Schmerzen Magen	3	1		2	1			7
Schmerzen Muskeln	1			4				5
Schmerzen Nacken	1							1
Schmerzen Narbe	4	3		4				11
Schmerzen Oberbauch	3			2				5
Schmerzen Ohren	1							1
Schmerzen Rippen				1				1
Schmerzen Rippenbogen	1							1
Schmerzen Rücken	8	3	1	7	1			20
Schmerzen Rücken und Rippen	1							1
Schmerzen Unterbauch	2	1						3
Schmerzen Unterschenkel	1							1
Schmerzen Wade				1				1
Schulterfraktur	1		1					2
Schüttelfrost	5			16	2			23
Schwellung Hände				1				1
Schwellung Fuß	1							1
Schwellung LK	1			1				2
Schwindel	7	1	1	11	1	1		22
Schwitzen				1	2			3
Sehstörung			1	2			1	4
Sodbrennen	3			3	1			7
Stauungsdermatitis		1						1
Steatosis hepatitis						1		1
Stomatitis	31	3		38	15	2		89

Störung Gleichgewicht					1					1
Synkope	1	1			1					3
Tachykardie					1		1			2
Thrombophlebitis					1	1				2
Thrombose			1			1	4			6
Thrombozytopenie	240	30	5	2	227	28	10	3		545
Tiefe Beinvenenthrombose		2				1	1			4
Tiefe Venenthrombose							1			1
Tinnitus	2	1								3
Torticollis	2	1								3
Tremor	1									1
Übelkeit	225	50	7		177	56	4	1		520
Uveitis		3	2							5
Veränderung Geruchssinn	1									1
Verwirrtheitszustand	2	1								3
Visusverlust links	1									1
Völlegefühl					1					1
Wirbelkörperfraktur		1								1
Wunde Leiste	1									1
Wundheilungsstörung	1						1			2
Zahnfleischbluten					1					1
Zahnfleischentzündung	1									1
Zystitis	1	1				1				3
Gesamtergebnis	4855	1121	341	37	4972	1352	420	27	1	13126

Table 3 SAE

Patienten-id	geb	alter	m/w	diagnose	Sae -beginn	nci- ctc- grad	grund für sae	erlotinib- arm	zshg erlo	zshg gem	action taken erlotinib	action taken gemcitabin	sae-ende
CONKO-005-002-003	1933	75	m	AZ-Verschlechterung, körperliche Schwäche	15.02.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	27.02.2009
CONKO-005-002-003	1933	75	m	Herzinsuffizienz und Stauungspneumonie	26.04.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	19.05.2009
CONKO-005-002-006	1934	75	m	Sepsis bei multilokulären Abszedierungen re. Leberlappem	08.06.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	16.06.2010
CONKO-005-002-009	1945	66	w	Pleuraergüsse beidseits, Anasarka	24.02.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Abbruch der Therapie	10.03.2011
CONKO-005-002-013	1941	69	m	Hornhautulcus	26.12.2010	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	10.01.2011
CONKO-005-002-015	1941	70	m	instabile Angina pectoris	24.03.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	07.04.2011
CONKO-005-002-020	1946	65	w	akute Sigmadivertikulitis	28.11.2011	0	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	05.12.2011
CONKO-005-002-023	1963	48	w	Bronchopneumonie bds.	05.06.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	12.06.2012
CONKO-005-005-001	1939	69	w	Schlaganfall	04.09.2008	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	18.09.2009

CONKO-005-005-005	1941	67	w	Latente Übelkeit, Probleme mit der Nahrungsaufnahme, Diarrhoe.	04.08.2008	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	15.08.2008
CONKO-005-005-005	1941	67	w	Fieberhafte Bronchitis	14.12.2008	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	22.12.2008
CONKO-005-005-007	1934	74	w	Stauungsdermatitis li. Unterschenkel	17.09.2008	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	08.10.2008
CONKO-005-005-011	1947	61	w	Asymptome Pankreasfistel	18.12.2008	0	medizinische bedeutsames Ereignis/Ereignis, das medizinischen Eingriff erfordert	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	19.12.2008
CONKO-005-005-012	1940	68	m	Übelkeit	26.01.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Dosis unverändert	04.02.2009
CONKO-005-005-012	1940	68	m	Verschlechterung Allgemeinzustand, Exsikkose	05.01.2009	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	08.01.2009
CONKO-005-005-012	1940	68	m	Verschlechterung Allgemeinzustand, Schüttelfrost	12.01.2009	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	16.01.2009
CONKO-005-005-012	1940	68	m	Lymphopenie	15.04.2009	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	21.04.2009
CONKO-005-005-017	1951	58	m	Hyperbilirubinemia	17.10.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	31.10.2009
CONKO-005-005-017	1951	58	m	Cholangitis mit Ikterus	08.11.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	12.11.2009
CONKO-005-005-029	1935	75	m	bilobäre intrahepatische Cholestase	01.01.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Dosis unverändert	03.01.2011

CONKO-005-005-030	1950	60	m	Stroke Mediainfarkt art. cerebri media rechts	16.10.2010	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	21.10.2010
CONKO-005-005-031	1967	43	m	Hämolytisch-urämisches Syndrom	15.04.2011	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	31.05.2011
CONKO-005-005-031	1967	43	m	Unterschenkelödeme	06.03.2011	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	11.03.2011
CONKO-005-005-032	1956	54	m	Cerebrale Ischämie	04.01.2011	4	zu bleibender/erheblicher Behinderung führend	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Abbruch der Therapie	18.01.2011
CONKO-005-005-036	1950	60	m	Harnwegsinfekt	24.03.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	04.04.2011
CONKO-005-005-039	1937	73	w	TIA	21.04.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	21.04.2011
CONKO-005-005-041	1950	61	w	thrombotische Mikroangiopathie	09.09.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	06.04.2012
CONKO-005-005-044	1941	70	w	Tod, V.a. Lungenembolie	03.11.2011	5	zum Tode führend	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	03.11.2011
CONKO-005-005-052	1946	65	m	Lungenarterienembolie beidseits mit Infarktpneumonie	20.02.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	03.03.2012
CONKO-005-005-054	1939	72	m	abdominelle Schmerzen	02.05.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosisreduktion	04.05.2012
CONKO-005-005-057	1945	67	w	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt	13.07.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	26.07.2012

CONKO-005-005-058	1941	71	w	Hyponatriämie	22.06.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	03.07.2012
CONKO-005-005-059	1967	45	m	Cerebraler Embolischer Infarkt im Mediastromgebiet rechts	21.09.2012	4	zu bleibender/erheblicher Behinderung führend	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	27.09.2012
CONKO-005-005-060	1948	64	w	Beidseitige Pneumonie	04.11.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Abbruch der Therapie	15.11.2012
CONKO-005-005-062	1948	64	w	Steatosis hepatis undPneumonitis	14.03.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	25.03.2013
CONKO-005-008-004	1945	64	w	Bronchialer Infekt	22.12.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	29.12.2009
CONKO-005-014-001	1936	74	m	Leukopenie	19.11.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	25.11.2010
CONKO-005-018-001	1941	68	w	Bronchopulmonaler Infekt	03.02.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	20.02.2009
CONKO-005-018-003	1960	48	m	entzündliches Darmkonglomerat	26.05.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	12.06.2009
CONKO-005-035-001	1935	75	w	Hypoglykämie	03.11.2010	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	04.11.2010
CONKO-005-035-003	1944	66	m	Symptomatische Hypokalzämie	16.11.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	18.11.2011
CONKO-005-035-003	1944	67	m	Hypoglykämie	04.01.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosisreduktion	Dosisreduktion	05.01.2012

CONKO-005-035-005	1940	72	w	Erysipel	21.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	26.10.2012
CONKO-005-035-006	1939	73	w	Thrombopenie	26.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Therapie noch nicht begonnen	Therapie nicht begonnen	01.11.2012
CONKO-005-035-007	1940	72	w	zytostatikainduzierten Neutropenie	20.02.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	26.02.2013
CONKO-005-035-008	1956	56	m	Leberabzess	15.06.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	21.06.2013
CONKO-005-058-007	1942	70	w	AZ-Verschlechterung bei Asziteszunahme	18.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	29.10.2012
CONKO-005-066-001	1949	58	m	acute Bleeding	23.07.2008	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	28.07.2008
CONKO-005-066-004	1944	65	m	Übelkeit	10.12.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	23.12.2009
CONKO-005-085-002	1941	69	m	Fieber unklarer Genese	19.11.2010	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	22.11.2010
CONKO-005-085-002	1941	68	m	Leukopenie	14.10.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Dosisreduktion	19.10.2010
CONKO-005-085-003	1947	64	m	Portinfektion, Aszites bei Peritonealkarzinose	29.09.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	07.10.2011
CONKO-005-103-008	1936	75	m	Schwindel, - intermittierende absolute Arrhythmie	18.05.2011	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	19.05.2011

CONKO-005-103-009	1942	68	m	akute Appendizitis	12.05.2011	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	17.05.2011
CONKO-005-103-009	1942	68	m	Bridenileus	23.05.2011	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	24.05.2011
CONKO-005-103-013	1941	72	w	Übelkeit und Erbrechen, Oberbauchschmerzen	05.08.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	09.08.2013
CONKO-005-117-002	1966	45	w	Vulvakarzinom	15.05.2012	0	medizinische bedeutsames Ereignis/Ereignis, das medizinischen Eingriff erfordert	ja	nein	nein	keine Maßnahmen, da Nachsorge	keine Maßnahme da Nachsorge	26.06.2012
CONKO-005-117-006	1950	62	w	rechtshemisphärische embolische Ischämien	19.12.2012	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	24.12.2012
CONKO-005-117-006	1950	62	w	Ileus	31.01.2013	5	zum Tode führend	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	02.02.2013
CONKO-005-122-002	1942	70	m	Coprostasis	08.12.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	14.12.2012
CONKO-005-128-002	1938	72	m	Persistierende Diarrhoen bei exokriner Pancreasinsuffizienz	21.09.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	19.10.2010
CONKO-005-128-004	1961	51	m	Oberbauchschmerzen + Fieber	05.01.2013	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	10.01.2013
CONKO-005-128-005	1957	55	w	Verschlechterung Allgemeinzustand	29.08.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Therapie am 08.08.2013 abgebrochen	Dosis unverändert	30.08.2013
CONKO-005-141-006	1938	73	w	Erysipel	23.03.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	02.04.2012

CONKO-005-141-006	1938	74	w	Verwirrheitszustände	16.04.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	20.04.2012
CONKO-005-141-007	1934	78	w	Schwindel, Sehstörungen	19.09.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	25.09.2012
CONKO-005-141-007	1934	78	w	Infektion unklarer Genese	08.11.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	20.11.2012
CONKO-005-141-008	1935	77	w	Infekt unklarer genese	13.10.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	16.10.2012
CONKO-005-141-008	1935	77	w	Infektion	19.11.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	27.11.2012
CONKO-005-141-008	1935	77	w	BWK 9 Fraktur	05.11.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	12.11.2012
CONKO-005-141-011	1941	71	m	instabile Angina pectoris	09.04.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	12.04.2013
CONKO-005-141-011	1941	71	m	Thrombose	18.02.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	22.02.2013
CONKO-005-141-011	1941	71	m	Nierenversagen	02.05.2013	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	15.05.2013
CONKO-005-151-001	1938	70	m	Schüttelfrost, Fieber bis 39°C	14.11.2008	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	15.11.2008
CONKO-005-151-010	1952	59	w	Tod der Patientin	30.01.2011	5	zum Tode führend	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Dosis unverändert	30.01.2011

CONKO-005-151-013	1946	65	m	Stationäre Aufnahme wegen Cholangitis	30.12.2011	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosisreduktion	03.01.2012
CONKO-005-151-015	1961	51	m	Abszeß, postoperativer Verhalt	27.03.2012	0	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	28.03.2012
CONKO-005-151-015	1961	51	m	Leicht dolente rechte Nierenflanke, Blasensteine	09.05.2012	0	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	11.05.2012
CONKO-005-153-001	1950	60	m	Ausschluss Tuberculose	27.05.2010	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	31.05.2010
CONKO-005-153-002	1938	72	w	Subsegmentale Lungenembolie Seg. 6 li	17.11.2010	0	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	01.12.2010
CONKO-005-157-002	1934	76	m	Fieber unklarer Genese DD Infekt DD nach Chemotherapie	10.07.2010	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	11.07.2010
CONKO-005-163-002	1944	67	w	Thrombose rechtes Bein	02.05.2012	3	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	05.05.2012
CONKO-005-163-003	1952	60	m	weight loss	16.04.2013	2	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	25.04.2013
CONKO-005-174-001	1938	72	w	Fieber	14.02.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	25.03.2011
CONKO-005-174-005	1957	54	m	Verdacht auf interstitielle Pneumonitis	27.10.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	28.10.2011
CONKO-005-175-001	1948	60	m	Ödeme Grad 2	17.03.2009	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	24.03.2009

CONKO-005-178-001	1948	60	m	Fever	27.01.2009	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	ja	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	30.01.2009
CONKO-005-178-001	1948	60	m	Aszites	25.02.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Therapieabbruch am 28.01.09	Unterbrechung der Therapie	05.03.2009
CONKO-005-178-003	1953	56	w	Fieber	11.02.2010	3	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	16.02.2010
CONKO-005-178-003	1953	56	w	Abzess an OP Narbe	29.03.2010	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	01.04.2010
CONKO-005-180-001	1958	54	m	Thrombose re. Subclavia	19.03.2012	3	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	21.03.2012
CONKO-005-203-001	1936	75	m	Harnwegsinfekt mit E.coli und Klebsiella oxytoca	11.05.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Dosisreduktion	18.05.2012
CONKO-005-207-006	1938	70	w	Fieberhafter Infekt, bei 39 Grad Fieber	27.05.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	04.06.2009
CONKO-005-207-010	1956	54	w	Diabetes mellitus Typ II, pankreopriver Typ	17.06.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	08.07.2010
CONKO-005-207-011	1928	82	w	V.a.Insult, Bestätigt wurde dann intracerebrale Metastasen supratentoriell	17.09.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	19.10.2010
CONKO-005-207-012	1959	51	m	Commotio cerebri, Nicht-dislozierte Claviculafraktur links	05.05.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	06.05.2011
CONKO-005-207-014	1938	73	m	AZ-Verschlechterung, nitrit positivem Harnwegsinfekt mit acute on Nierenversagen	19.10.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	31.10.2011

CONKO-005-207-019	1967	45	m	fiebrhafter Harnwegsinfekt, Appendizitis	11.04.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	28.04.2013
CONKO-005-207-020	1939	74	m	AZ-Verschlechterung, Hyperglykämische Entgleisung	29.11.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	13.12.2013
CONKO-005-207-020	1939	74	m	Fistel im Bauchraum	19.07.2013	2	medizinische bedeutsames Ereignis/Ereignis, das medizinischen Eingriff erfordert	nein	nein	nein		Dosis unverändert	19.07.2013
CONKO-005-207-020	1939	74	m	Leberabszesse	19.12.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	09.01.2014
CONKO-005-208-004	1947	63	m	Infektion	02.12.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	23.12.2010
CONKO-005-209-002	1934	74	w	Erbrechen, Elektrolytverschiebung, Exsikkose	02.01.2009	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	03.01.2009
CONKO-005-209-003	1939	70	w	Subileus, Erbrechen	24.04.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosisreduktion	05.05.2009
CONKO-005-209-006	1935	74	w	akute Pankreatitis	21.12.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	24.12.2009
CONKO-005-209-006	1935	74	w	Lungenembolie re.	26.12.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	08.01.2010
CONKO-005-209-008	1963	46	w	Bilaterale Pneumonie, V.a. 4-Quadrantenperitonitis	23.09.2009	0	zum Tode führend	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	27.09.2009
CONKO-005-209-012	1941	69	w	Subileussymptomatik	22.11.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	07.12.2010

CONKO-005-209-013	1939	71	m	Lungenarterienembolie re.	29.11.2010	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Dosis unverändert	23.12.2010
CONKO-005-209-016	1940	70	m	Herzstillstand unklarer Genese	11.11.2010	0	zum Tode führend	nein	nein	nein		Dosis unverändert	11.11.2010
CONKO-005-209-018	1946	64	m	Subileus	26.01.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	01.02.2011
CONKO-005-209-020	1950	61	m	Bandscheibenvorfall L5 - Leading event: plötzliche starke Rückenschmerzen	15.06.2011	0	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	20.06.2011
CONKO-005-209-025	1932	80	m	Diarrhoe, Emesis	14.03.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Dosis unverändert	21.03.2012
CONKO-005-209-027	1956	56	m	Periproktischer Abszess	01.08.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	02.08.2012
CONKO-005-209-027	1956	56	m	Subileus	26.09.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	29.09.2012
CONKO-005-209-030	1939	74	w	Cholestase	28.09.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	01.10.2013
CONKO-005-210-008	1964	45	m	Cholangitis	13.04.2010	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	05.05.2010
CONKO-005-210-009	1948	61	m	Pneumonie	29.08.2010	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	18.09.2010
CONKO-005-210-009	1948	61	m	Myokardinfarkt	30.08.2010	3	lebensbedrohlich	nein	nein	nein		Abbruch der Therapie	14.09.2010

CONKO-005-210-015	1943	69	w	Subakute Lungenembolie	06.12.2012	4	lebensbedrohlich	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Unterbrechung der Therapie	
CONKO-005-211-004	1948	63	m	Fieber	18.02.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	20.02.2012
CONKO-005-211-005	1939	73	m	Fieber	24.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	30.10.2012
CONKO-005-211-005	1939	73	m	Hypoglykämie	21.11.2012	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	23.11.2012
CONKO-005-212-005	1937	73	m	Diarrhoe	13.03.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	16.03.2011
CONKO-005-213-001	1941	67	m	Synkope bei subduralem Hämatom	02.02.2009	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	26.02.2009
CONKO-005-213-001	1941	67	m	Sturz mit Keilfraktur Os temporale und Os parietale rechts	11.01.2009	0	medizinische bedeutsames Ereignis/Ereignis, das medizinischen Eingriff erfordert	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	13.01.2009
CONKO-005-213-002	1941	67	m	gastrointest. Blutung, Pneumonie, blut. Exanthem	23.02.2009	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Abbruch der Therapie	Unterbrechung der Therapie	26.03.2009
CONKO-005-213-004	1954	55	w	Spätinsuffizienz der Gastrojejunostomie	31.03.2010	4	lebensbedrohlich	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	01.04.2010
CONKO-005-214-006	1936	74	w	Fatigue	25.01.2011	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	ja	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	17.02.2011
CONKO-005-214-006	1936	74	w	Harnwegsinfektion	19.02.2011	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	01.03.2011

CONKO-005-217-004	1940	70	m	Fieber unklaren Ursprungs	30.04.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	02.05.2011
CONKO-005-217-006	1940	71	m	Pankreatitis	27.09.2011	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	01.10.2011
CONKO-005-217-010	1940	71	w	Nausea	07.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	13.10.2012
CONKO-005-217-010	1940	71	w	Dyspnoe	16.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosisreduktion	30.10.2012
CONKO-005-217-010	1940	71	w	Tachyarrhythmia absoluta	08.09.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	17.09.2012
CONKO-005-220-001	1936	74	m	Abszess	25.07.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Der Patient hat noch keine Prüfsubstanz erhalten.	Der Patient hat noch keine begleitende Prüfsubstanz erhalten.	29.07.2011
CONKO-005-221-001	1941	69	w	Fieberhafter Infekt ohne Fokuspunktnachweis, FUO	10.03.2011	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Aufnahme in Chemotherapiefreier Woche, nächster Zyklus (2) wie geplant erfolgt	21.03.2011
CONKO-005-221-005	1946	65	w	Operation Analfistel	22.02.2012	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	24.02.2012
CONKO-005-221-007	1950	62	w	Cholangitis mit Leberabszess	14.05.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	15.06.2012
CONKO-005-221-008	1951	61	w	Diarrhoe	14.12.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Unterbrechung der Therapie	Dosis unverändert	14.12.2012
CONKO-005-225-001	1965	46	w	toxische Alveolitis	11.10.2011	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Dosisreduktion	Dosis unverändert	19.10.2011

CONKO-005-226-002	1947	65	m	Fieber (Stationärer Aufenthalt)	29.08.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	ja	Dosis unverändert	Dosis unverändert	30.08.2012
CONKO-005-226-003	1940	72	m	Sepsis, atypische Pneumonie unter Chemotherapie DD toxische Pneumonitis	22.02.2013	4	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	ja	ja	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	14.03.2013
CONKO-005-227-004	1948	64	m	subakuter Posteriorinfarkt	18.03.2012	2	medizinische bedeutsames Ereignis/Ereignis, das medizinischen Eingriff erfordert	ja	ja	ja	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	
CONKO-005-228-004	1960	51	m	Rektumkarzinom	14.06.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	04.07.2012
CONKO-005-228-007	1937	75	m	Übelkeit	18.11.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	28.11.2012
CONKO-005-228-007	1937	75	m	Kontusionsblutung bitemporal mit Felsenbeinfraktur links nach Sturz am 3.12.2012	03.12.2012	4	Verlängerung stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	24.01.2013
CONKO-005-228-007	1937	74	m	Poplitealvenenthrombose	04.10.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	23.10.2012
CONKO-005-230-003	1961	50	m	Cholangitis infolge eines intraduktalen Substrates, DD: Choledocholithiasis	06.06.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Therapie war schon abgeschlossen	Therapie war schon abgeschlossen	13.06.2012
CONKO-005-232-002	1941	71	m	Große Narbenhernie bei Z. n. Oberbauchquerlaparotomie (Vd. a. Gitterbruch)	03.12.2012	0	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Dosis unverändert	04.12.2012
CONKO-005-232-003	1955	57	m	Fieber	02.02.2013	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	nein	Unterbrechung der Therapie	noch unklar	04.02.2013
CONKO-005-232-003	1955	57	m	Aortenruptur abdominal mit gedeckter Perforation	07.03.2013	4	lebensbedrohlich	ja	nein	nein	Erlotinib nach Plan am	Gemcitabin nach StudienplanPlan zuletzt am	15.03.2013

											05.03.2013 beendet	21.02.2013 gegeben	
CONKO-005-232-005	1940	73	w	Fieber	17.09.2013	1	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	ja		Unterbrechung der Therapie	20.09.2013
CONKO-005-233-002	1954	58	m	Fieberhafter Infekt	05.08.2013	2	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Dosis unverändert	Dosis unverändert	06.08.2013
CONKO-005-234-001	1940	73	m	Toxische Enteritis	20.01.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	ja	ja	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	05.02.2013
CONKO-005-234-002	1939	73	w	Vorhoftachykardie 2:1 Überleitung	14.12.2012	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Erstgabe erfolgt erst	14.12.2012
CONKO-005-234-002	1939	73	w	Uveitis	08.02.2013	3	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	nein	nein	nein		Unterbrechung der Therapie	23.05.2013
CONKO-005-235-016	1943	69	m	akutes Nierenversagen	17.06.2013	4	Notwendigkeit stationärer Aufnahme	ja	nein	nein	Unterbrechung der Therapie	Unterbrechung der Therapie	22.06.2013
CONKO-005-235-016	1943	70	m	Tod	06.08.2013	5	zum Tode führend	ja	nein	nein	Abbruch der Therapie	Abbruch der Therapie	06.08.2013
CONKO-005-163-001*	kein SAE			Kontrolle des CT-Befundes vom 30.11.2010	08.12.2010								
CONKO-005-008-006*	kein SAE, nachträglich gelöscht			Schmerzen re OB, Obstipation	27.07.2011								
CONKO-005-008-004*	kein SAE			Elektive stationäre Aufnahme zur Abklärung pulmonaler Raumforderungen	04.01.2010								

CONKO- 005-035- 004*	kein SAE			Verdacht auf Lebermetastase	06.02.2013								
----------------------------	-------------	--	--	-----------------------------	------------	--	--	--	--	--	--	--	--